



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/19, 9/50</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/49858</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Oktober 1999 (07.10.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07956</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Dezember 1998 (08.12.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 14 358.3 31. März 1998 (31.03.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FUMAPHARM AG [CH/CH]; Seetalstrasse 5, CH-5630 Muri (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JOSHI, Rajendra, K. [CH/CH]; Altstetterstrasse 224, CH-8048 Zürich (CH). STREBEL, Hans-Peter [CH/CH]; Mattenweg 7, CH-5630 Muri (CH).</p> <p>(74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse 16, D-81677 München (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07956</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Dezember 1998 (08.12.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 14 358.3 31. März 1998 (31.03.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FUMAPHARM AG [CH/CH]; Seetalstrasse 5, CH-5630 Muri (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JOSHI, Rajendra, K. [CH/CH]; Altstetterstrasse 224, CH-8048 Zürich (CH). STREBEL, Hans-Peter [CH/CH]; Mattenweg 7, CH-5630 Muri (CH).</p> <p>(74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse 16, D-81677 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07956</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Dezember 1998 (08.12.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 14 358.3 31. März 1998 (31.03.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FUMAPHARM AG [CH/CH]; Seetalstrasse 5, CH-5630 Muri (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JOSHI, Rajendra, K. [CH/CH]; Altstetterstrasse 224, CH-8048 Zürich (CH). STREBEL, Hans-Peter [CH/CH]; Mattenweg 7, CH-5630 Muri (CH).</p> <p>(74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse 16, D-81677 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>			
<p>(54) Title: UTILIZATION OF ALKYL HYDROGEN FUMERATES FOR TREATING PSORIASIS, PSORIATIC ARTHRITIS, NEURODERMATITIS AND REGIONAL ENTERITIS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ALKYLHYDROGENFUMARATEN ZUR BEHANDLUNG VON PSORIASIS, PSORIATISCHER ARTHRITIS, NEURODERMITIS UND ENTERITIS REGIONALIS CROHN</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="margin-top: 10px;">(I)</p> </div> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="margin-top: 10px;">(II)</p> </div>				
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the utilization of one or more alkyl hydrogen fumerates of general formula (I) in which R is a C₁₋₅ alkyl, optionally mixed with a dialkyl fumerate of formula (II), and optional common pharmaceutical auxiliary agents and carriers for producing a pharmaceutical preparation in the form of microtablets or micropellets. The inventive hydrogen fumerates are used in order to treat psoriasis, psoriatic arthritis, neurodermatitis and regional enteritis.</p>				

(57) Zusammenfassung

Verwendung einer oder mehrerer Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel (I), in der R ein C₁₋₅-Alkyl ist, gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel (II) und ggf. üblicher pharmazeutischer Hilfs- und Trägerstoffe zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets zur Behandlung der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verwendung von Alkylhydrogenfumaraten zur Behandlung von Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn

Die Erfindung betrifft die Verwendung der freien Säureform bestimmter Fumarsäuremonoalkylester (Alkylhydrogenfumarate) allein oder in Verbindung mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form von Mikrotabletten zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

Pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, gewinnen meist in hoher Dosierung immer mehr an therapeutischem Wert, da man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflatoxin (K. Kuroda, M. Akao, Biochem. Pharmacol. 29, 2839-2844 (1980) / Gann. 72, 777-782 (1981) / Cancer Res. 36, 1900-1903 (1976)) und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung (C. N. Huhtanen, J. Food Sci. 48, 1574 (1983) / M. N. Islam, US-A-4 346 118 / C. A. 97, 161317b (1982)).

Hohe Verabreichungsdosen von bisher hierfür bekannten Fumarsäurederivaten wie Dihydroxyfumarsäure, Fumaramid und Fumaronitril besitzen bei parenteraler, dermaler, insbesondere aber peroraler Verabreichung eine derart unzumutbare Nebenwirkungsrate und hohe Toxizität (P. Holland, R. G. White, Brit. J. Dermatol. 85, 259-263 (1971) / M. Hagedorn, K. W. Kalkoff, G. Kiefer, D. Baron, J. Hug, J. Petres, Arch. Derm. Res. 254, 67-73 (1975)), daß bisher meist von einer solchen Therapie abgesehen werden mußte.

In der EP-A-0 188 749 sind bereits Fumarsäurederivate (Salze) und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis beschrieben.

Aus der DE-A-25 30 372 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäure und weiteren Fumarsäurederivaten enthalten. Ein Anteil an Fumarsäure ist obligatorisch.

Die DE-A-26 21 214 beschreibt Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis, die Fumarsäuremonoethylester und dessen Mineralsalze als Wirkstoff enthalten. Weiterhin beschreibt die Europäische Patentanmeldung 0 312 697 die Verwendung verschiedener Fumarsäuremonoalkylestersalze zur Therapie von Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neurodermitis sowie des der Enteritis regionalis Crohn.

Aus der Publikation "Hautarzt (1987) 279-285" ist die Verwendung von Fumarsäuremonoethylestersalzen (Ca, Zn, Mg) und Fumarsäuredimethylester für die Psoriasisbehandlung bekannt.

Da in einer psoriatischen Epidermis die Aktivität der Phospholipase A₂ verändert ist, liegt eine mögliche Erklärung des Wirkungsmechanismus der erfindungsgemäßen Zubereitungen darin, daß dieses Enzym durch Fumarsäure stimuliert wird.

Es wurde nunmehr überraschend gefunden, daß eine Behandlung der Psoriasis auch mit Alkylhydrogenfumarate selbst ohne Salzbildung durch eine pharmazeutische Zubereitung erzielt werden kann, die die freie Säureform eines oder mehrerer C₁₋₅-Alkylhydrogenfumarate und ggf. übliche pharmazeutisch verträgliche Hilfs- und Trägerstoffe enthält und in Form von Mikrotabletten oder Mikropallets vorliegt. Gegebenenfalls können diese Zubereitungen außerdem ein oder mehrere Dialkylfumarate enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets gestatten die Verabreichung der freien Säure anstelle ihrer Salze ohne Auftreten der

bekannten Nebenwirkungen, insbesondere ohne Ausbildung von Ulcera. Dies beruht vermutlich darauf, daß die Mikrotableten oder Mikropellets eine gleichmäßige Verteilung im Magen gestatten, wodurch lokale, reizende Konzentration des Monoalkylhydrogenfumarats als freie Säure vermieden werden.

Zur peroralen Verabreichung sind besonders Zubereitungen geeignet, die die freie Säure des Alkylhydrogenfumarats in einer Menge von 20 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 100 bis 300 mg beträgt.

Für den systemischen Einstieg in die Behandlung bzw. den Ausstieg ist eine niedrige Dosierung vorteilhaft, die beispielsweise 100 bis 120 mg Wirkstoff enthält, beispielsweise 30,0 mg bis 35,0 mg Dimethylfumarat und 70 bis 90 mg Methylhydrogenfumarat.

Für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase kann beispielsweise eine Dosierung von 190 - 210 mg Wirkstoff z.B. in Form von 120,0 mg Dimethylfumarat und 90,0 mg Monoethylfumarat zur Anwendung kommen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden peroral in Form von Mikrotableten oder in Kapseln befindlichen Mikrotableten oder Mikropellets verabreicht, wobei sich die festen Einzeldosisarzneiformen im Magen innerhalb weniger Minuten lösen und das aktive Prinzip gleichmäßig verteilt aus der Arzneiform freisetzen. Zum systematischen Einstieg bzw. Ausstieg ist eine niedrige Dosierung erforderlich, für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase eine höhere Dosierung.

Die Mikrotableten der vorliegenden Erfindung werden gemäß der im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt wie dem Granulieren, Sieben, Extrusion/Spheronisation usw.. Sie können zusätzlich zum Wirkstoff übliche Hilfs- und Trägerstoffe wie Stärke, Lactose, PVP und dergleichen enthalten. Die Mikrotableten bzw. -pellets haben vorzugsweise eine Größe von 300 - 2000 μm , stärker bevorzugt 500 - 1500 μm und noch stärker bevorzugt von 1000 μm .

Zur vereinfachten Verabreichung der Einzeldosis können die Mikrotabletten bzw. -pellets in Kapseln z.B. Gelatinekapseln gefüllt werden. Wahlweise können die Mikrotabletten bzw. -pellets mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sein. Dieser kann gemäß üblicher Verfahren auf die Tabletten aufgebracht werden z.B. mittels Aufleeren oder Aufsprühen in einem Wirbelschichtapparat oder als Filmcoat.

Beispiel

Herstellung von Mikropellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Methylhydrogenfumarat, entsprechend insgesamt 44,6 mg Fumarsäure

5.000 kg Methylhydrogenfumarat werden zerkleinert und mittels eines Siebes 400 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Daneben werden 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K30)-Lösung in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles Pellets werden in einem Dragierkessel vorgelegt und mit einem Teil der Kollidon K-30-Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Auftrocknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Auftrocknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt. Die Pellets werden danach in Hartgelatinekapseln abgefüllt (126,5 mg Pellets/Kapsel).

Es wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine den bekannte Fumarsäurederivate als Salze enthaltenden Präparaten vergleichbare Wirkung gegen die verschiedensten klinischen Erscheinungsformen der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neurodermitis sowie der Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) aufweisen, jedoch frei von den für die Verabreichung der freien Säure bekannten Nebenwirkungen sind.

Untersuchung der akuten Toxizität

Die akute Toxizität wurde vor der klinischen Prüfung an Ratten mit Methylhydrogenfumarat peroral untersucht. Die Resultate zeigten eine sehr geringe Toxizität der eingesetzten Fumarsäuren (s. Tabelle 2).

Tabelle 1: Akute Toxizitätsstudie (oral) an der Ratte

	Geschlecht	Methylhydrogenfumarat
LD ₅₀	männlich	2606.8
	weiblich	1777.8
"Lowest Lethal Dose" in mg/kg	männlich	2150
	weiblich	1470

Pharmazeutische Äquivalenz

Vergleich der pharmakokinetischen Daten von Fumaderm forte (Bsp. 4 aus EP-Patent 0 312 697 B1) und Monomethylfumarat bzw. Monoethylfumarat als Calciumsalz.

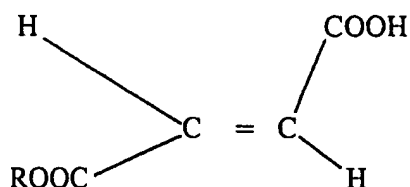
Tabelle 2: Äquivalenz

Verabreichte Substanz	Spezies	Dosis [mg/kg K.G]	Methylhydrogenfumarat-spiegel (C _{max}) [µg/ml]
Fumaderm forte	Ratte	30	8.99
Methylhydrogenfumarat	Ratte	100	m: 69.9 f: 84.8
Methylhydrogenfumarat Calciumsalz	Ratte	100	m: 51.3 f: 107.0

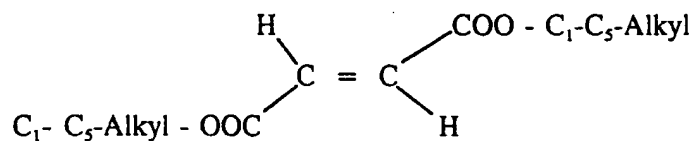
Fumaderm forte: Die Mischung enthält 120 mg Dimethylfumarat, 87 mg Monoethylfumarat Calciumsalz, 5 mg Monoethylfumarat Magnesiumsalz, 3 mg Monoethylfumarat Zinksalz

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung einer oder mehrerer Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel



in der R ein C₁₋₅-Alkyl ist, gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



und ggf. üblicher pharmazeutischer Hilfs- und Trägerstoffe zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets zur Behandlung der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Methylhydrogenfumarat handelt.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Methylhydrogenfumarat im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur peroralen Verabreichung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets, dadurch gekennzeichnet, daß das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 10 bis 290 Gewichtsteile Methylhydrogenfumarat und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat enthält.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur peroralen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten oder Mikropellets mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.
7. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten oder Mikropellets eine Größe von 300 bis 2000 μm haben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nal Application No

PCT/EP 98/07956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/19 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 312 697 A (SPEISER PETER P ;JOSHI RAJENDRA K DR (CH)) 26 April 1989 cited in the application	1
Y	see abstract; claims 1-12; examples 1-5; table 1	1-7
X	DE 38 34 794 A (SCHIELEIN F) 19 April 1990	1
Y	see abstract see page 2, line 1 - page 3, line 10; claims 1-12; examples 1-3	6
X	NIBBERING P.H. ET AL: "Effects of monomethylfumarate on human granulocytes." JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, (1993) 101/1 (37-42). ISSN: 0022-202X CODEN: JIDEAE, XP002107171 United States see abstract	1-7

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 1999

Date of mailing of the international search report

12/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No

PCT/EP 98/07956

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ALTMAYER P. ET AL: "'Systemic therapy of psoriasis !. SYSTEMISCHE THERAPIE DER PSORIASIS."</p> <p>THERAPIE UND ERFOLG DERMATOLOGIE, (1997) 27/6 (380-384). ISSN: 0939-0448 CODEN: TEDEFX, XP002107172</p> <p>Germany</p> <p>see abstract</p> <p>see page 380, column 2 - page 381, column 3, paragraph 1</p>	1
X	<p>---</p> <p>NIBBERING, P.H. ET AL: "Intracellular signalling by binding sites for the antipsoriatic agent monomethylfumarate on human granulocytes"</p> <p>BR. J. DERMATOL. (1997), 137(1), 65-75</p> <p>CODEN: BJDEAZ;ISSN: 0007-0963, XP002107173</p>	1
Y	<p>siehe "discussion"</p> <p>see abstract</p> <p>---</p>	1-7
X	<p>SEBOEK, BELA ET AL: "Antiproliferative and cytotoxic profiles of antipsoriatic fumaric acid derivatives in keratinocyte cultures"</p> <p>EUR. J. PHARMACOL., ENVIRON. TOXICOL. PHARMACOL. SECT. (1994), 270(1), 79-87</p> <p>CODEN: EPEPEG, XP002107174</p> <p>see abstract</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 98/07956

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07956

In view of the large number of compounds, which are defined by the general definition(s)/formulae used in claim 1, the search had to be restricted. The search was limited to the compounds for which pharmacological data was given and / or the compounds mentioned in the claims, and to the general idea underlying the application.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07956

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0312697 A	26-04-1989	US 4959389 A	25-09-1990
		AT 88342 T	15-05-1993
		DE 3880421 A	27-05-1993
		EP 0518388 A	16-12-1992
		ES 2054735 T	16-08-1994
		IL 88011 A	07-10-1994
		US 5424332 A	13-06-1995
DE 3834794 A	19-04-1990	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07956

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/19 A61K9/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 312 697 A (SPEISER PETER P ;JOSHI RAJENDRA K DR (CH)) 26. April 1989 in der Anmeldung erwähnt	1
Y	siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-12; Beispiele 1-5; Tabelle 1	1-7
X	DE 38 34 794 A (SCHIELEIN F) 19. April 1990	1
Y	siehe Zusammenfassung siehe Seite 2, Zeile 1 - Seite 3, Zeile 10; Ansprüche 1-12; Beispiele 1-3	6

	---/---	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Juni 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07956

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NIBBERING P.H. ET AL: "Effects of monomethylfumarate on human granulocytes." JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, (1993) 101/1 (37-42). ISSN: 0022-202X CODEN: JIDEAE, XP002107171 United States siehe Zusammenfassung ---	1-7
X	ALTMEYER P. ET AL: "Systemic therapy of psoriasis !. SYSTEMISCHE THERAPIE DER PSORIASIS." THERAPIE UND ERFOLG DERMATOLOGIE, (1997) 27/6 (380-384). ISSN: 0939-0448 CODEN: TEDEFX, XP002107172 Germany siehe Zusammenfassung siehe Seite 380, Spalte 2 - Seite 381, Spalte 3, Absatz 1 ---	1
X	NIBBERING, P.H. ET AL: "Intracellular signalling by binding sites for the antipsoriatic agent monomethylfumarate on human granulocytes" BR. J. DERMATOL. (1997), 137(1), 65-75 CODEN: BJDEAZ;ISSN: 0007-0963, XP002107173	1
Y	siehe "discussion" siehe Zusammenfassung ---	1-7
X	SEBOEK, BELA ET AL: "Antiproliferative and cytotoxic profiles of antipsoriatic fumaric acid derivatives in keratinocyte cultures" EUR. J. PHARMACOL., ENVIRON. TOXICOL. PHARMACOL. SECT. (1994), 270(1), 79-87 CODEN: EPEPEG, XP002107174 siehe Zusammenfassung -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/ 07956

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/ 210**

Angesichts der grossen Anzahl der Verbindungen, die in den im Anspruch 1 verwendeten allgemeinen Definitionen/Formeln definiert sind, musste die Recherche beschränkt werden. Die Recherche wurde auf die von pharmakologischen Daten unterstützten Verbindungen und/oder auf die in den Ansprüchen angegebenen Verbindungen und auf den grundlegenden Gedanken der Anmeldung beschränkt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07956

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0312697 A	26-04-1989	US 4959389 A	25-09-1990
		AT 88342 T	15-05-1993
		DE 3880421 A	27-05-1993
		EP 0518388 A	16-12-1992
		ES 2054735 T	16-08-1994
		IL 88011 A	07-10-1994
		US 5424332 A	13-06-1995
DE 3834794 A	19-04-1990	KEINE	